



<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, В.М. Фомина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

*В статье обсуждаются вопросы профилактики повторного ишемического инсульта у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. Рассмотрены преимущества антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий – антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха-фактора свертывания крови ривароксабана и апиксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана). Изложены результаты субанализа исследования ROCKET AF, в котором ривароксабан (Ксарелто®) продемонстрировал эффективность и безопасность по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Представлены результаты исследования X-VerT, свидетельствующие об эффективности и безопасности однократного режима приема ривароксабана (Ксарелто®) для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с подобранной дозой антагониста витамина К при плановой кардиоверсии. Подчеркивается, что ривароксабан имеет самую масштабную программу клинических исследований, как законченных, так и продолжающихся в настоящее время.*

**Ключевые слова:** вторичная профилактика ишемического инсульта, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ривароксабан

П риблизительно каждый четвертый инсульт является повторным событием [1]. За последние годы в Российской Федерации достигнуты серьезные успехи в сни-

жении смертности от инсульта, следовательно, увеличилось количество выживших больных, нуждающихся во вторичной профилактике сосудистых событий. Под вторичной профилактикой

понимают профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был инсульт (ишемический или геморрагический), или профилактику первого инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА).

У пациентов, выживших после ТИА или инсульта, риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА [1]. Причем у больных после ТИА риск ишемического инсульта выше в течение первых нескольких недель и месяцев: более 20% инсультов после ТИА происходят в течение первого месяца, а почти половина – случаются в первый год [1]. Вероятность развития инсульта выше и при повторных ТИА [1]. У перенесших инсульт значительно (в 9 раз!) увеличивается риск развития повторного инсульта по сравнению с показателями в общей популяции лиц того же возраста и пола [2]. Кроме того, у пациентов с инсультом в два-три раза повышен риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной смерти [3]. В этой связи такие пациенты нуждаются в профилактике не только церебральных, но и кардиальных осложнений.



Одним из предикторов как первого, так и повторного инсульта является фибрилляция предсердий [1]. В целом кардиогенная эмболия сосудов головного мозга ответственна приблизительно за 20% ишемических инсультов [4]. Примерно в половине случаев в анамнезе имеется неклапанная фибрилляция предсердий, в четверти случаев – поражение клапанов сердца и почти в трети случаев – пристеночный тромб в левом желудочке [4]. Среди всех пациентов с фибрилляцией предсердий относительный риск инсульта наибольший (в 2,5 раза) у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [2].

В настоящее время бесспорным является тот факт, что пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, имеющие пароксизмальную или постоянную форму фибрилляции предсердий, нуждаются в антикоагулянтной терапии (класс I, уровень доказательности А) [1]. В 2007 г. был проведен и опубликован специальный метаанализ 29 исследований с участием 28 044 пациентов, посвященный эффективности антагонистов витамина К и антитромбоцитарных препаратов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты) в сравнении с плацебо в первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (табл. 1) [5]. Риск повторного инсульта снижался значительно больше на фоне лечения антагонистами витамина К по сравнению как с плацебо, так и с ацетилсалициловой кислотой (абсолютное снижение риска 8,4 и 7,0% соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что эффективность антикоагулянтной терапии значительно выше во вторичной профилактике по сравнению с первичной профилактикой. В этой связи всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, имеющим пароксизмальную или постоянную форму фибрилляции предсердий, рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии с использованием анта-

Таблица 1. Снижение риска инсульта на фоне использования различных антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий

| Сравнение терапии                                       | Абсолютное снижение риска инсульта, % в год |                        |
|---|---|------------------------|
|   | первичная профилактика                      | вторичная профилактика |
| Антагонисты витамина К против плацебо                   | 2,7   | 8,4                    |
| Ацетилсалициловая кислота против плацебо                | 1,9   | 2,5                    |
| Антагонисты витамина К против ацетилсалициловой кислоты | 0,7   | 7,0                    |

гониста витамина К (целевое международное нормализованное отношение (МНО) 2,5; диапазон 2,0–3,0) (класс I; уровень доказательности А) [1].

Таким образом, варфарин с подбором дозы очень эффективен в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий: риск инсульта снижается на 64% по данным метаанализа клинических исследований [5]. Однако антагонисты витамина К, такие как варфарин, имеют значительные ограничения по применению. Прежде всего варфарин характеризуется очень узким терапевтическим диапазоном, в пределах которого антикоагулянтный эффект обеспечивает достаточную защиту от инсульта при низком риске геморрагических осложнений [6]. Для контроля антикоагулянтной активности антагонистов витамина К используют МНО, которое позволяет произвести стандартизованную оценку тенденции к образованию тромбов в образце крови. При МНО менее 2,0 резко возрастает риск ишемического инсульта, что свидетельствует о недостаточной антикоагуляции [6]. При МНО выше 3,0 увеличивается вероятность развития опасного геморрагического осложнения – внутрисерпного кровоизлияния, то есть речь идет об избыточной антикоагуляции [6]. Таким образом, главной задачей при терапии антагонистами витамина К является достижение и затем поддержание МНО на уровне от 2,0 до 3,0 [7]. Однако на практике дости-

жение и поддержание МНО в целевом диапазоне часто вызывает затруднения, так как антагонисты витамина К характеризуются медленным развитием и окончанием эффекта и подвержены многочисленным взаимодействиям с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (существует около 200 (!) препаратов, которые увеличивают или уменьшают активность варфарина) [8]. Следовательно, на фоне применения варфарина необходим постоянный и регулярный мониторинг антикоагулянтного эффекта и частая коррекция дозы, что резко снижает приверженность лечению. Неудивительно, что в связи с данными ограничениями, согласно специально проведенным анализам, до 50% пациентов, которым может и должно проводиться лечение, не получают антикоагулянтную терапию [9].

Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного инсульта



## Клиническая эффективность

Таблица 2. Исследование ROCKET AF: демографические данные включенных пациентов в сравнении с другими исследованиями

| Показатель  | ROCKET AF | RE-LY | ACTIVE W | AMADEUS         | SPORTIF V       |
|---|-----------|-------|----------|-----------------|-----------------|
| <b>Шкала CHADS<sub>2</sub>, %</b>   |           |       |          |                 |                 |
| Баллы:  |           |       |          |                 |                 |
| 0–1   | <1        | 32    | –        | 41              | 25              |
| 2   | 13        | 36    | –        | 32              | 31              |
| ≥ 3   | 86        | 32    | –        | 27              | 44              |
| Медиана баллов  | ≥ 3       | 2     | 2        | 2               | 2               |
| <b>Факторы риска, %</b>   |           |       |          |                 |                 |
| Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка ≤ 35% | 63        | 32    | 30       | 23              | 39              |
| Артериальная гипертензия  | 90        | 79    | 82       | 77              | 81              |
| Возраст ≥ 75 лет  | 44        | –     | –        | 31              | 42              |
| Сахарный диабет   | 40        | 23    | 21       | 10 <sup>1</sup> | 19 <sup>2</sup> |
| Перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия вне ЦНС                         | 55        | 20    | 15       | 24              | 18              |

<sup>1</sup> Сахарный диабет и возраст 65–75 лет.

<sup>2</sup> Сахарный диабет и возраст ≥ 65 лет.

Вышесказанное обусловило необходимость поиска других вариантов лечения, соответствующих варфарину по эффективности, но вызывающих меньшие затруднения при применении в клинической практике. В настоящее время в России доступны три новых оральных антикоагулянта (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), которые имеют отличные от варфарина механизмы действия и свойства и оказывают более быстрый и сильный эффект [10]. Они не требуют регулярного мониторинга коагуляции, слабее

взаимодействуют с пищей и другими лекарствами. Все они по меньшей мере не уступали варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии (первичная конечная точка в сравнительных исследованиях) [10–13]. Лечение всеми новыми антикоагулянтами сопровождалось выраженным снижением частоты внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином [10–13]. Основные данные по применению дабигатрана получены в исследовании RE-LY [11]. В рандомизированном двойном слепом иссле-

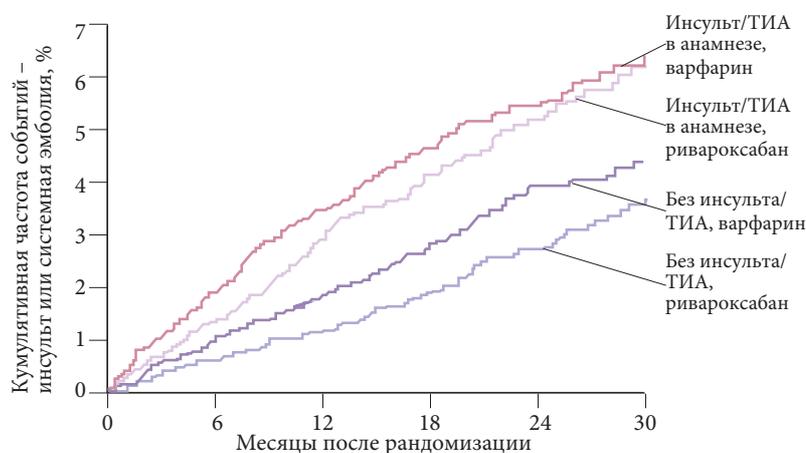


Рис. 1. Время до первичной конечной точки эффективности в исследовании ROCKET AF (кривая выживаемости Каплана – Майера)

довании ARISTOTLE с участием 18 201 пациента с фибрилляцией предсердий были сопоставлены апиксабан и варфарин [12]. В рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (14 269 пациентов с фибрилляцией предсердий) проведено сравнение ривароксабана с варфарином [13]. Критериями включения в данное исследование было наличие неклапанной фибрилляции предсердий и инсульта, или преходящее нарушение мозгового кровообращения, или системная эмболия в анамнезе, или наличие по крайней мере двух факторов риска: сердечной недостаточности, возраста старше 75 лет, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациенты получали ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг/сут при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин (целевое МНО 2–3). Основной целью данного исследования было установить не меньшую эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином, что и было сделано (частота инсульта и системной эмболии – 1,7 против 2,2% в год,  $p < 0,001$ , популяция on treatment). Достигнуто также статистически значимое снижение риска внутримозговых и смертельных кровотечений в группе ривароксабана на 33% ( $p = 0,02$ ) и 50% ( $p = 0,003$ ) соответственно [13]. Во всех этих ключевых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность трех новых оральных антикоагулянтов как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. При всей схожести включенного в исследования контингента больных есть ряд важных отличий, имеющих значение для клинической практики. В частности, в исследовании по ривароксабану приняли участие более тяжелые больные с сочетанной кардиальной патологией (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) и в два-три раза больше больных сахарным диабетом (табл. 2) [11–13], что в максимальной степени отражает характеристики паци-



ентов в условиях реальной клинической практики в России. В контексте обсуждаемой в статье темы профилактики повторного инсульта особый интерес представляет исследование ROCKET AF, в которое было включено самое большое количество пациентов, перенесших инсульт или ТИА [11–13].

Заслуживают внимания данные специального субанализа исследования ROCKET AF, в котором изучалась эффективность и безопасность ривароксабана (Ксарелто®) в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших и не перенесших инсульт или ТИА [14]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7 468 (52%) перенесли инсульт (n = 4 907; 66%) или ТИА (n = 2 561; 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска инсульта при фибрилляции предсердий CHADS<sub>2</sub>, пациенты без инсульта и ТИА – 3 балла по шкале CHADS<sub>2</sub>.

Результаты субанализа свидетельствуют о том, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечается достоверно более высокая частота основных событий (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не имели в анамнезе инсульт или ТИА (рис. 1, 2, 3). Ривароксабан продемонстрировал сходную эффективность у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 2, 3). У больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Частота летальных исходов – смерти от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имела тенденцию

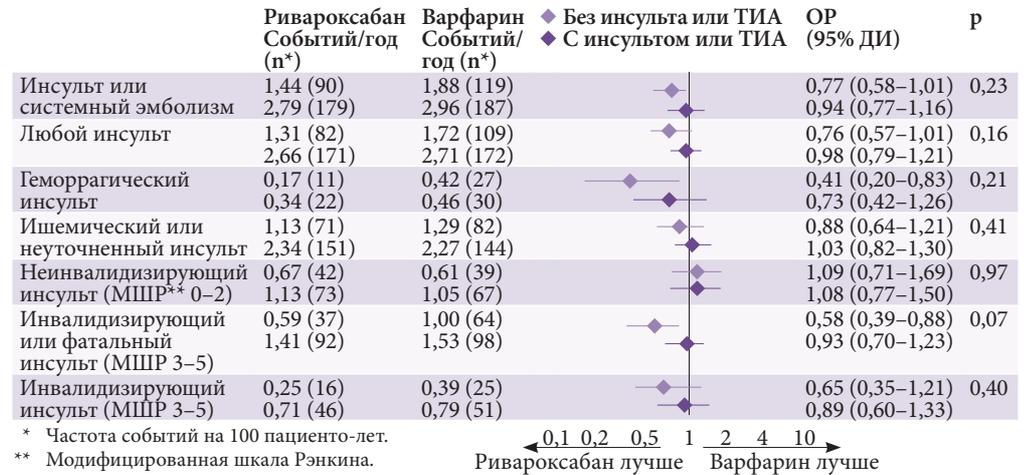


Рис. 2. Частота инсульта в зависимости от его типа на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

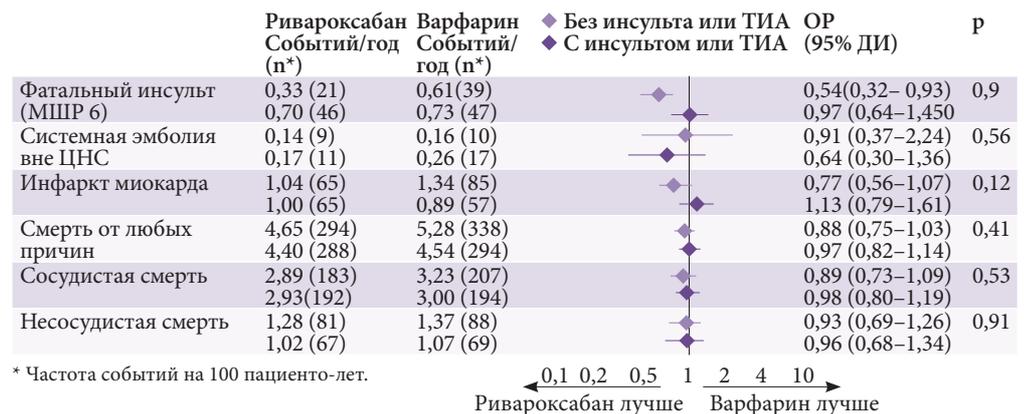


Рис. 3. Частота сердечно-сосудистых событий и смертность на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

к снижению при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 2, 3). Частота инфаркта миокарда у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, не отличалась при использовании ривароксабана и варфарина [14]. На этот факт хотелось бы обратить особое внимание, поскольку, как уже было сказано, у пациентов, перенесших инсульт, в два-три раза повышен риск инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии

и внезапной кардиальной смерти [3]. Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших инсульт или ТИА, при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином, что отмечалось и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе, и во всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (рис. 4) [14]. Результаты субанализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности варфарину и имеет тенденцию к снижению кровотечений



|  | Ривароксабан<br>Событий/год<br>(n*) | Варфарин<br>Событий/год<br>(n*) | ◆ Без инсульта или ТИА<br>◆ С инсультом или ТИА (95% ДИ) | ОР<br>(95% ДИ)   | Р    |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|--|------------------|------|
| Основная конечная точка безопасности       | 16,69 (785)                         | 15,19 (743)                     |  | 1,10 (0,99–1,21) | 0,08 |
| Большие кровотечения                       | 4,10 (217)                          | 3,69 (203)                      |  | 1,11 (0,92–1,34) | 0,36 |
|  | 3,13 (178)                          | 3,22 (183)                      |  | 0,97 (0,79–1,1)  |      |
| Смертельные кровотечения                   | 0,22 (12)                           | 0,48 (27)                       |  | 0,46 (0,23–0,90) | 0,74 |
|  | 0,26 (15)                           | 0,49 (28)                       |  | 0,54 (0,29–1,00) |      |
| Внутричерепные кровоизлияния               | 0,39 (21)                           | 0,68 (38)                       |  | 0,57 (0,34–0,97) | 0,47 |
|  | 0,59 (34)                           | 0,80 (46)                       |  | 0,74 (0,47–1,15) |      |
| Внутричерепные кровоизлияния               | 0,24 (13)                           | 0,52 (29)                       |  | 0,46 (0,24–0,89) | 0,16 |
|  | 0,45 (26)                           | 0,54 (31)                       |  | 0,84 (0,50–1,41) |      |
| Внемозговые кровоизлияния                  | 0,18 (10)                           | 0,30 (17)                       |  | 0,61 (0,28–1,32) | 0,73 |
|  | 0,17 (10)                           | 0,35 (20)                       |  | 0,50 (0,23–1,07) |      |
| Небольшие клинически значимые кровотечения | 12,93 (62)                          | 11,78 (585)                     |  | 1,10 (0,98–1,23) | 0,20 |
|  | 10,78 (565)                         | 10,98 (566)                     |  | 0,99 (0,88–1,11) |      |

\* Частота событий на 100 пациенто-лет.

← 0,1 0,2 0,5 1 2 4 10 →  
Ривароксабан лучше Варфарин лучше

Рис. 4. Показатели безопасности терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе (по данным субанализа исследования ROCKET AF)

с неблагоприятными последствиями (внутричерепных и смертельных), что открывает возможности широкого использования ривароксабана для профилактики повторного инсульта.

Значительным преимуществом ривароксабана является прием препарата один раз в день, что повышает приверженность пациентов лечению. Это безусловно важно для всех пациентов (с наличием и отсутствием в анамнезе перенесенного инсульта или ТИА). Два других новых пероральных антикоагулянта имеют режим дозирования два раза в день (утро, вечер). По данным регистра лечения пациентов с фибрилляцией предсердий в Дрездене (Германия), применение ривароксабана сопровождается более высокой приверженностью лечению

по сравнению с приемом других новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [15]. Режим приема препарата один раз в день особенно важен для пациентов, перенесших инсульт: почти у половины из них (46%) имеются когнитивные нарушения, в том числе нарушения памяти, что увеличивает вероятность ситуаций, когда пациенты забывают принять препарат [16]. Приверженность лечению у пациентов с инсультом в анамнезе снижается и за счет постинсультной депрессии, она выявляется примерно у каждого третьего (35%) [16]. Выбор дозы ривароксабана 20 мг один раз в день основан на результатах исследований II фазы для программы лечения тромбоза глубоких вен. Исследования подбора доз EINSTEIN DVT [17] и ODIXa DVT [18] продемонстрировали, что эффективность ривароксабана не возрастала с ростом суточной дозы (20, 40, 60 мг в ODIXa DVT; 20, 30, 40 мг в EINSTEIN DVT), а число массивных кровотечений было одинаковым независимо от суточной дозы и сравнимо с таковым при использовании стандартной терапии. Эти данные явились основанием для выбора 20 мг в качестве суточной дозы (как наименьшей из исследованных эффективных доз). Клинико-фармакологические исследования I–II фаз также показали, что ривароксабан ингибирует

синтез тромбина (и таким образом предупреждает активацию свертывания крови) до 24 часов после приема [19]. Все эти данные и явились основанием для выбора режима приема одна таблетка один раз в день.

Учитывая хорошие результаты субанализа исследования ROCKET AF по эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА, в настоящее время запланировано исследование NAVIGATE ESUS. Это исследование III фазы по профилактике повторного инсульта у пациентов с недавно перенесенным инсультом неизвестной этиологии. В ходе исследования будут сравниваться эффективность и безопасность 15 мг ривароксабана и 100 мг ацетилсалициловой кислоты [20]. Это первое специально спланированное исследование по применению нового перорального антикоагулянта – ривароксабана для профилактики повторного инсульта.

Как известно, существует несколько форм фибрилляции предсердий – постоянная и пароксизмальная, перманентная [1, 21, 22]. Кардиолог может принять решение о восстановлении синусового ритма путем кардиоверсии. Кардиоверсия – это стратегия контроля ритма, которая в случае успешного проведения предполагает восстановление нормального синусового ритма. Существует два типа кардиоверсии: фармакологическая (предпочтительнее у пациентов с недавней возникшей фибрилляцией предсердий длительностью менее 48 часов) и электрическая (предпочтительнее при более длительной фибрилляции предсердий) [21].

Как электрическая, так и медикаментозная кардиоверсия у больных с фибрилляцией предсердий сопровождается увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений прежде всего ишемического инсульта [22]. Для профилактики тромбоэмболий до и после восстановления

Однократный пероральный режим приема ривароксабана может быть эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий. Применение ривароксабана позволяет проводить плановую кардиоверсию у больных с фибрилляцией предсердий в более короткие сроки



синусового ритма применяют антагонисты витамина К, а в неотложных ситуациях – стандартный или низкомолекулярный гепарин. Результаты ранее завершенных крупных клинических исследований свидетельствуют о том, что пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) и тромбина (дабигатран) могут служить альтернативой варфарину у больных с фибрилляцией предсердий, у которых планируется восстановление синусового ритма. Важно отметить, что полученные в этих исследованиях данные не имеют достаточной статистической значимости.

В начале сентября 2014 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования X-VerT – первого проспективного исследования применения новых пероральных антикоагулянтов. Целью этого исследования было определение эффективности и безопасности однократного режима приема ривароксабана (Ксарелто®) для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с подобранной дозой антагониста витамина К при плановой кар-

диоверсии [23]. Под сердечно-сосудистыми событиями понимали комбинацию инсульта и ТИА, системного эмболизма вне центральной нервной системы, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [23].

Ривароксабан назначали в дозе 20 мг один раз в день, первая доза должна быть принята как минимум за четыре часа до кардиоверсии. Пациентам с умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) ривароксабан назначали в дозе 15 мг один раз в день. Доза антагониста витамина К подбиралась с целевым значением МНО 2,5 (2,0–3,0), выполняли еженедельный мониторинг в течение периода исследования для обеспечения целевых значений МНО (три последовательных еженедельных измерения МНО > 2,0 до кардиоверсии). Антикоагуляция перед кардиоверсией считалась достаточной, если при приеме антагонистов витамина К терапевтические значения МНО (2–3) отмечались в течение как минимум трех недель, а при приеме ривароксабана был достигнут комплаенс 80% в течение как минимум трех недель перед кардиоверсией. Всего было рандомизировано 1504 пациента в 141 центре

в 16 странах. Анализ полученных результатов выявил низкое и сопоставимое количество случаев первичной конечной точки эффективности (в том числе инсультов и ТИА) в обеих группах, а также сопоставимое количество массивных кровотечений [23]. При этом время до кардиоверсии было сравнимым (ранняя стратегия) или значительно короче (отсроченная стратегия) при использовании ривароксабана по сравнению с антагонистами витамина К [23].

Таким образом, X-VerT – это первое завершенное проспективное рандомизированное исследование применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при плановой кардиоверсии. Его результаты однозначно свидетельствуют о том, что однократный пероральный режим приема ривароксабана может быть эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К у данного контингента больных. Применение ривароксабана позволяет проводить плановую кардиоверсию у больных с фибрилляцией предсердий в более короткие сроки [23].

В целом ривароксабан (Ксарелто®) имеет масштабную программу

Таблица 3. Новые пероральные антикоагулянты: результаты оценки основной цели из клинических исследований III фазы\*

| Изучаемая популяция                                       | Исследования ривароксабана                   | Исследования дабигатрана                             | Исследования апиксабана                |
|---|--|--|--|
| Профилактика венозных тромбозов, ортопедические операции  | RECORD 1<br>RECORD 2<br>RECORD 3<br>RECORD 4 | RE-NOVATE<br>RE-NOVATE II<br>RE-MODEL<br>RE-MOBILIZE | ADVANCE I<br>ADVANCE II<br>ADVANCE III |
| Профилактика венозных тромбозов, соматические заболевания | MAGELLAN <sup>1</sup>                        | Не изучалось <sup>2</sup>                            | ADOPT <sup>1</sup>                     |
| Профилактика инсультов, фибрилляция предсердий            | ROCKET AF                                    | RE-LY  | ARISTOTLE<br>AVERROES                  |
| Вторичная профилактика, острый коронарный синдром         | ATLAS II <sup>1</sup>                        | Не изучалось <sup>2</sup>                            | APPRAISE II <sup>1</sup>               |
| Терапия венозных тромбозов                                | EINSTEIN-DVT<br>EINSTEIN-PE<br>EINSTEIN-EXT  | RE-COVER<br>RE-COVER II<br>RE-MEDY<br>RE-SONATE      | AMPLIFY<br>AMPLIFY-EXT                 |

\* В исследованиях дабигатрана (RE-MOBILIZE) и апиксабана (ADOPT, ADVANCE I и APPRAISE II) цель не достигнута.

<sup>1</sup> Значимо большее количество кровотечений, чем при применении препарата сравнения.

<sup>2</sup> Исследование продолжается или параметр не изучался в исследованиях III фазы.



Таблица 4. Ривароксабан: программа идущих исследований

| Показание   | Фаза III/IIIa               | Режим использования  |
|---|-----------------------------|--|
| Применение у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым запланирована катетерная абляция  | VENTURE-AF (n = 250)        | Ривароксабан 20 мг один раз в сутки<br>Антагонист витамина К (МНО 2–3)   |
| Применение у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий или с трепетанием предсердий и тромбом в левом предсердии/ушке левого предсердия                         | X-TRA (n = 60)              | Ривароксабан 20 мг один раз в сутки  |
| Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий после плановой установки стента  | PIONEER AF-PCI (n = 2100)   | Ривароксабан 15 мг однократно и ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг)<br>Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки, ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг) и ацетилсалициловая кислота 75–100 мг<br>Антагонист витамина К, ингибитор P2Y12 (например, клопидогрел 75 мг) и ацетилсалициловая кислота 75–100 мг |
| Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеваниями периферических артерий   | COMPASS (n = 20000)         | Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + ацетилсалициловая кислота 100 мг<br>Ривароксабан 5 мг два раза в сутки<br>Ацетилсалициловая кислота 100 мг один раз в сутки   |
| Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, госпитализированные с декомпенсацией   | COMMANDER-HF (n = 5000)     | Ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + одинарная или двойная антиагрегантная терапия<br>Плацебо + одинарная или двойная антиагрегантная терапия  |
| Пациенты после перенесенного симптоматического тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии, получавшие антикоагулянтную терапию в течение 6–12 месяцев | EINSTEIN CHOICE (n = 2 850) | Ривароксабан 20 мг один раз в сутки<br>Ривароксабан 10 мг один раз в сутки<br>Ацетилсалициловая кислота 100 мг один раз в сутки  |

уже завершившихся клинических исследований, в том числе уникальных (пациенты с фибрилляцией предсердий при плановой кардиоверсии, острый коронарный синдром). Можно сказать, что в настоящее время это наиболее изученный новый пероральный антикоагулянт. Следует отметить: в отличие от других новых пероральных ан-

тикоагулянтов, во всех проведенных исследованиях ривароксабана (Ксарелто®) была достигнута первичная цель (табл. 3). Кроме того, проводится еще целый ряд исследований по применению ривароксабана (Ксарелто®) в ортопедии/травматологии, у тяжелых лежачих терапевтических пациентов, при катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией

предсердий неклапанного генеза, в педиатрической практике, при периферическом атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности (табл. 4). Все эти данные позволяют говорить о том, что ривароксабан (Ксарелто®) является препаратом первого выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике. \*

## Литература

1. *Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 1. P. 227–276.
2. *Wilterdink J.L., Easton J.D.* Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. № 8. P. 857–863.
3. *Dharmoon M.S., Tai W., Boden-Albala B.* Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 6. P. 1752–1758.
4. *Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force* // *Arch. Neurol.* 1989. Vol. 46. № 7. P. 727–743.
5. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
6. *Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 11. P. 1019–1026.
7. *Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al.* ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American



- Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 7. P. 257–354.
8. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 622–627.
  9. Rowan S.B., Bailey D.N., Bublitz C.E. et al. Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. № 14. P. 1561–1565.
  10. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.
  11. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
  12. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
  13. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
  14. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 4. P. 315–322.
  15. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKET AF // *Медицинский совет*. 2014. № 5. С. 6–11.
  16. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003. Vol. 12. № 3. P. 119–126.
  17. Büller H.R., Lensing A., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 6. P. 2242–2247.
  18. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) Study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 2. P. 180–187.
  19. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. № 11. P. 1398–1407.
  20. NAVIGATE ESUS // [www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigate-esus-111](http://www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigate-esus-111).
  21. Sulke N., Sayers F., Lip G.Y. Rhythm control and cardioversion // *Heart*. 2007. Vol. 93. № 1. P. 29–34.
  22. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
  23. Cappato R., Ezekowitz R., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* 2014. [www.eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu367.long](http://www.eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu367.long).

Неврология

### Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Prophylaxis of Repeated Cerebral Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, V.M. Fomina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*The article is dedicated to prevention of recurrent ischemic stroke in patients with stroke or transient ischemic attack on the background of non-valvular atrial fibrillation. The advantages of anticoagulation therapy for secondary prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – a vitamin K antagonist warfarin and novel oral anticoagulants (Xa inhibitors of coagulation factor rivaroxaban and apixaban, a direct thrombin inhibitor dabigatran) are considered. The results of the substudy ROCKET AF, where rivaroxaban has demonstrated its efficacy and safety compared with warfarin in patients with atrial fibrillation, stroke or transient ischemic attack, are described. The results of the study X-VeRT, testifying to the efficacy and safety of single-mode receiving rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation in comparison with selected dose vitamin K antagonist with a planned cardioversion, are discussed. It has been concluded that rivaroxaban is the most ambitious program of clinical trials, as completed, and continuing into the present.*

**Key words:** secondary prevention of ischemic stroke, atrial fibrillation, oral anticoagulants, rivaroxaban